

技術紹介

バイオ医薬品向け液化窒素式真空凍結乾燥機

Liquid Nitrogen Type Freeze-Drying System for Biopharmaceuticals

森 公 哉* 米 倉 正 浩*
MORI Kosuke YONEKURA Masahiro

1. はじめに

真空凍結乾燥は水の沸点が $-20^{\circ}\text{C}\sim-50^{\circ}\text{C}$ となる様な真空下で物体を乾燥する方法である。固体(氷)が昇華して水蒸気となり乾燥されるため、熱に弱い成分を含む製品に適している。特に医薬品製剤工程で真空凍結乾燥機(以下、FD機)が利用されるケースが多く、FD機需要の90%以上を占める。

FD機は真空ポンプによる排気に加え、製品乾燥温度とコールドトラップ(以下CT)との温度差によって生じた圧力差を用いて水蒸気をCTで捕集する。そのため、医薬品業界では製品の含水率低減による品質向上及び工程短縮を目的としてCT温度を -70°C 以下とする要求が高まっている。

しかし一般的なFD機の寒冷源である機械式冷凍機を用いてCT温度を -70°C 以下とする場合、設備が大型化しコストも上がってしまう。

そこで当社はFD機の国内トップメーカーである日精株式会社及び共和真空技術株式会社と共同開発を進めてきた。これまでに機械式冷凍機の代替として当社が設計・製作した液化窒素(以下LN)式熱交換ユニットによるLN式FD機の基本設計技術を確立しており、熱媒のパーレルシリコンM-2(以下FD熱媒)においてCT温度 -75°C を達成している。

LN式FD機の市場展開の結果、バイオ医薬品業界では新たな顧客要求として $+25^{\circ}\text{C}$ から -55°C まで $4^{\circ}\text{C}/\text{分}$ 以上の急速冷却が求められていることが分かった(LN式FD機では $1.5^{\circ}\text{C}/\text{分}$ 程度)。また、運転コスト低減も求められている。

そこで今回、従来型LN式FD機を改良し新たな顧客要求を満足する“バイオ医薬品向けLN式FD機”を開発したので紹介する。

2. 開発課題と解決方法

従来型LN式FD機は共和真空技術所有のFDデモ機(型式:RL-402BS, 棚面積: 2.3m^2)に寒冷源として当社が

* 開発・エンジニアリング 本部ガスアプセクター開発一課

設計・製作したLN式熱交換ユニットを組み付けている。

当該装置で $4^{\circ}\text{C}/\text{分}$ 以上の急速冷却を実現するためには、低温域でのFD熱媒の流動性低下が課題であった。FD熱媒は -40°C 以下で急激に粘度が上昇し流動性が低下する。熱交換器伝熱面の温度はLNの沸点に近い -40°C 以下では熱交換器伝熱面でFD熱媒が凍結しやすくなる。そのため従来型LN式FD機で -40°C 以下に冷却する場合は、凍結を避けるためにLN制御弁を開度制限する必要があり、急速冷却が困難であった。

課題解決に向け、“バイオ医薬品向けLN式FD機”ではLN式熱交換ユニットに低温特性が優れた中間熱媒(HFE-7200)の循環部を設けたLN-中間熱媒式熱交換ユニットを備えている。当該ユニットでは、LNで冷却した中間熱媒とFD熱媒を熱交換するため、熱交換器伝熱面の温度が下がりすぎずFD熱媒が凍結しにくい。従って -60°C 以上の温度帯でFD熱媒が急速冷却できる。

またすべての温度帯でLNを寒冷源に用いる場合は機械式冷凍機と比較して運転コストが高くなってしまいうことも課題であった。

そこで新たな機能として機械式冷凍機とLN-中間熱媒式熱交換ユニットのハイブリッド運転機能を追加した。機械式冷凍機が使用可能な温度範囲で冷却運転を補助し、運転コストが低減できる。

3. 装置の性能

“バイオ医薬品向けLN式FD機”デモ機を用いた装置単体運転の一例を紹介する。

図1に“バイオ医薬品向けLN式FD機”の概略系統を、表1に試験条件を示す。

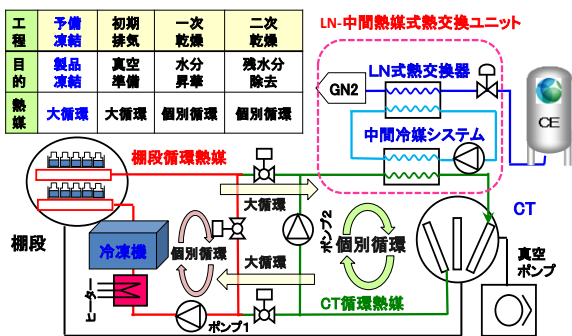


図1 バイオ医薬品向けLN式FD機 概略系統

表1 試験条件

工程	設定温度(°C)		真空度 (Pa)	保持時間 (min)
	棚段	CT		
予備凍結	-60	-60	大気圧	100
1次乾燥	-20	-70以下	1以下	240
2次乾燥	+20	-70以下	1以下	240

真空凍結乾燥は製品を凍結する予備凍結,製品の形状や成分を維持して凍結乾燥させる1次乾燥,乾燥の仕上げとして製品成分中の結合水を除去する2次乾燥の3つの工程からなる。

(1)予備凍結工程

図1に示す大循環ハイブリッド運転で棚段およびCTを-60°Cまで冷却する。

(2)1次乾燥工程

真空ポンプを起動し,図1に示す棚段循環熱媒を個別循環して棚段を-20°C程度まで昇温し凍結乾燥を開始する。一方でCT循環熱媒を個別循環しCTを-70°C以下まで冷却し,水分を捕集する。

(3)2次乾燥工程

CT温度は-70°C以下に保持したまま棚段を+20°C程度まで昇温・保持する。

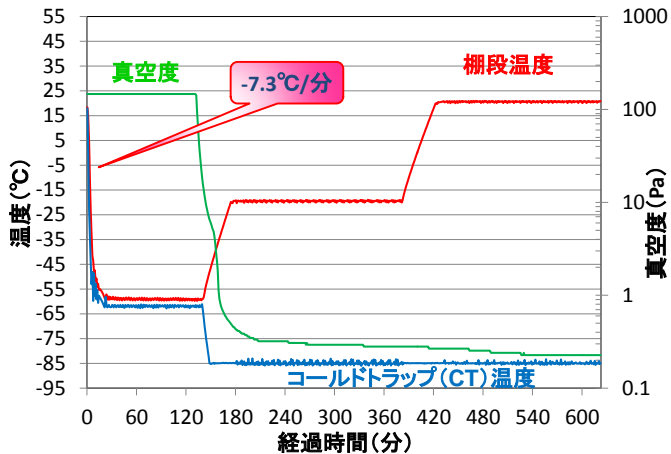


図2 装置単体運転結果

装置単体運転の結果を図2に示す。中間熱媒の採用で予備凍結工程時に7.3°C/分の急速冷却が実現できた。また,乾燥工程時のCT冷却下限温度も-85°Cまで低温化できた。温度制御精度はCT制御温度で設定値±2.0°C以内,棚段温度で設定値±1.0°C以内であり,真空度も1Pa以下で安定した運転が可能であった。

なお,デモ機に搭載した機械式冷凍機は-40°C以下では冷凍能力が低下するため,本試験ではCT温度が-40°C到達後,1分後に機械式冷凍機を停止している。

試験データより算出した初期冷却時(-60°C)における熱交換効率(η)及び総括伝熱係数(U)の平均値を中間熱媒有無の場合で比較した(表2)。

表2 熱交換効率(η)と総括伝熱係数(U)比較

	中間熱媒あり	中間熱媒なし
η (-)	0.8	0.6
U(kcal/h/m ² /°C)	170	80

熱交換効率(η)及び総括伝熱係数(U)はLN,中間熱媒,FD機熱媒の各々熱交換器入口/出口温度差により求まる交換熱量から算出した。

表2より,LN-中間熱媒式熱交換ユニットを採用することでFD機熱媒の凍結が抑制でき,中間熱媒循環ポンプの入熱を加味しても中間熱媒なしの従来型装置と比較して熱交換効率(η),総括伝熱係数(U)共に向上した。

4. まとめ

“バイオ医薬品向けLN式FD機”は,+25°Cから-55°Cまで初期冷却速度4°C/分以上の急速冷却が可能である。

今後の成長が期待できるバイオ医薬市場向け戦略商材として,顧客サンプルによる試験データを充実させていく。また,機械式冷凍機とのハイブリッド運転による運転コスト低減効果も確認する。

大陽日酸では日精株式会社及び共和真空技術株式会社と連携し,“バイオ医薬品向けLN式FD機”の拡販を進めていく。

なお,“バイオ医薬品向けLN式FD機”は,デモ機が共和真空技術株式会社に設置してあり,顧客サンプルによる試験乾燥が可能である。